

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭60-239417

⑤Int.Cl.<sup>4</sup> 識別記号 庁内整理番号 ④公開 昭和60年(1985)11月28日  
 A 61 K 9/10 6742-4C  
 // A 61 K 9/14 6742-4C  
 審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑭発明の名称 エマルション凍結乾燥製剤の製法

⑯特 願 昭59-96910

⑰出 願 昭59(1984)5月15日

⑱発明者 巢山 恒典 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社生産技術研究所内  
 ⑱発明者 岡田 純一 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社生産技術研究所内  
 ⑱発明者 上田 省吾 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社生産技術研究所内  
 ⑲出願人 三共株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目1番地の6  
 ⑳代理人 弁理士 桧出 庄治

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

エマルション凍結乾燥製剤の製法

## 2. 特許請求の範囲

エマルション凍結乾燥製剤の製法において、  
 O/W型エマルションの水相中に賦形剤およびポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、低分子量ゼラチン、ハイドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、デキストラン、メトキシエチレン、無水マレイン酸共重合体またはシクロデキストリンから選ばれた水溶性高分子の一種を溶解することを特徴とする凍結乾燥製剤の製法。

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は、再溶解する場合に容易に溶解し、かつ油滴直径が数 $\mu$ m以下になるエマルションが再現できる製剤の製法に関する。

O/W型エマルションは栄養補給を目的とする  
内注射  
 静脈用脂肪乳剤として古くから使用されている。  
 またエマルション油滴はリンパ指向性や薬物の

貯蔵庫としての持続的放出性などの特徴を持つことなども知られている。この特徴を利用すれば、制癌剤を始めとしいかなる油性薬物でもそれを油滴中に溶解含有したO/Wエマルションを調製し有効な製剤にすることが可能である。

このように特に近年O/W型エマルションの医薬品分野に於ける重要性が高まっている。ところがO/W型エマルションはそれ自身の物理的安定性が悪いこと、また油滴中に含有される主薬の化学的安定性が悪いこと、更には凍結が起これるとエマルション構造が破壊するというような欠点を有する。従つて加水再溶解することによつて十分微細なエマルションが再現できる製剤が調製できれば上記の欠点を改善できると期待される。このような観点から水相中に皮形成剤を溶解したエマルションを凍結乾燥することによつて復元時にエマルションになり易い粉末製品が知られている(特開昭52-125615号)。しかし、この方法で調製された製品を再乳化したエマルションは、その粒径が最大500 $\mu$ mとか

なり大きいこと、更に再乳化するときの溶解性が必ずしも良好ではないという欠点を有する。すなわち、注射用エマルションの粒径は通例 $7\mu\text{m}$ 以下にするべきとされており（日本薬局方参照）、特に静脈内注入用の場合大きな油滴は血管を塞栓するという重大な危険性を持っている。従つて従来知られている方法で調製したエマルション凍結乾燥製剤は静脈用には使えないなど用途が限られる。

そこで本発明者らはエマルション凍結乾燥製剤について種々研究した結果、凍結乾燥ケーキが溶解し易く、かつ再分散油滴が静脈内投与に使用できる程度に微小になる製剤の製法を見出し本発明を完成した。

本発明の特徴は乾燥ケーキを形成する賦形剤および凍結乾燥工程におけるエマルション粒子の凝集を防止する為に特定の水性高分子をエマルション水相に溶解して凍結乾燥する点にある。この結果、賦形剤および特定の水性高分子によつてケーキの外観・溶解性が良好に

なり、しかも微小な油滴が再分散できるような凍結乾燥品を得ることができる。

次に、本製剤の製法について述べる。エマルションの連続相となる水相には予じめ賦形剤と水性高分子を溶解する。使用される賦形剤としては、人体に投与可能で、また凍結乾燥の行ない易い物性を有する賦形剤であれば特に限定はない。そのような賦形剤としては糖類（マンニトール、ラクトース、マルトース、スクロース、イノシトール<sup>など</sup>）や尿素、グリシンなどが好適な例として挙げられる。これらの賦形剤を $5\sim 40\text{ W/W}\%$ 、好ましくは $18\sim 20\text{ W/W}\%$ の濃度で水溶液にする。このようにして得られた賦形剤水溶液に更に水性高分子としてポリビニルアルコール（分子量 $300\sim 3000$ ）、ポリビニルピロリドン（分子量 $10000\sim 1200000$ ）、低分子量ゼラチン（分子量 $5000\sim 20000$ ）、ハイドロキシプロピルセルロース（分子量 $20000\sim 100000$ ）、ポリエチレングリコール（分子量 $4000\sim 20000$ ）、デキストラン（分子量 $10000$

$\sim 100000$ ）、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体（分子量 $200000\sim 1500000$ ）またはシクロデキストリン（分子量 $972\sim 1297$ ）から選ばれた一種を $0.5\sim 5\text{ W/W}\%$ 、好ましくは $1.2\sim 2.5\text{ W/W}\%$ の濃度で溶解する。

このようにして得られた水溶液を油と $50:1\sim 10:1$ 、好ましくは $30:1\sim 15:1$ に混合し乳化する。使用される油は注射可能な油であれば特に限定はなく、例えば植物性油（大豆油、ゴマ油、オリーブ油、ヤシ油など）、植物性脂肪酸（リノール酸、オレイン酸など）などが挙げられる。油には予じめ薬物を溶解しておく。薬物はその油に溶解するもので水に難溶のものであれば種類を選ばず、その例としては制癌剤、抗生物質、抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、消化性潰瘍治療剤、ビタミン剤などが挙げられる。

乳化剤である界面活性剤は $0\text{ W/W}\%$ 型エマルションを調製するのに適した、親水性のものであれば特に種類を選ばない。そのような乳化剤とし

ては、例えばポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレン高級アルコール、ポリオキシエチレンラノリン誘導体、ポリオキシプロピレンポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニールエーテル、レシチンなどが挙げられる。

乳化は、エマルション中の油滴直径が $1\mu\text{m}$ 以下になる程度に行なう。これを凍結乾燥用容器に小分けし通常の凍結乾燥プログラムで凍結乾燥する。通常のプログラムとは、賦形剤だけの水溶液を凍結乾燥することのできるプログラムである。

完成した凍結乾燥ケーキの外観は良好であり、凍結前に小分けした液量とほぼ同量の水を加えて軽く振り混ぜると速やかに溶解しエマルションとなる。このエマルション中の油滴の直径は $2\sim 8\mu\text{m}$ 以下である。

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳しく説

明する。

#### 実施例 1.

表 1 に示す処方を混和し、マントンゴーリン乳化機を用い約 500 kg/cm<sup>2</sup> の圧力で乳化を行なった。エマルション粒径は 1 μm 以下であつた。このエマルションをバイアル瓶に 2 ml ずつ小分（液厚約 7 mm）した。これを -40℃ から +30℃ まで約 15 時間で昇温するプログラムで凍結乾燥（真空度 ≒ 0.02 torr）したところ良好な凍結乾燥ケーキが得られた。これに 2 ml の水を加え軽く振り混ぜると速やかに溶解し、エマルション粒径は 2 ~ 3 μm 以下で均一であつた。

表 1

リノール酸	20g
Tween 80	3g
低分子量ゼラチン (平均分子量 10000)	8g
マンニトール	120g
水	全 800 ml

表 2

No.	油:20g	界面活性剤:3g	水溶性高分子			賦形剤		水
			名称	平均分子量	量:g	名称	量:g	
1	リノール酸	Tween 80	低分子量ゼラチン	10000	16	マンニトール	120	全 800 ml
2	リノール酸	Tween 80	低分子量ゼラチン	10000	8	マンニトール	80	
3	大豆油	Tween 80	ポリビニルアルコール	2000	8	マンニトール	120	
4	オリーブ油	Tween 80	デキストラン	40000	8	スクロース	120	
5	ODO *	Tween 80	ポリエチレングリコール	3500	8	スクロース	120	
6	ODO	Tween 80	ポリビニルピロリドン	30000	8	マンニトール	120	
7	ODO	HCO 80	ノトキシエチレン無水マレイン酸重合体	1000000	16	マンニトール	120	
8	大豆油	Tween 80	低分子量ゼラチン	10000	8	スクロース	120	
9	大豆油	レシチン	β-シクロデキストリン	2000	8	マンニトール	120	
10	ODO	レシチン	ハイドロキシプロピルセルロース	60000	8	マンニトール	120	
11	リノール酸 + マニトール 液 (9:1)	Tween 80	低分子量ゼラチン	10000	8	マンニトール	120	

\* ショクトアルデヒドトリグリセライド(ヤシ油から分離したもの)

#### 実施例 2

実施例 1 において、リノール酸の中に制癌剤 ACNU を 2 g 予じめ溶解しておき、その他は同様の操作を行なった。その結果、油滴中に ACNU を含む、実施例 1 と同様の結果の製品が得られた。

#### 実施例 3

実施例 1 においてリノール酸の中にビタミン A を 0.1 g 予じめ混合しておき、その他は同様の操作を行なった。その結果油滴中にビタミン A を含む、実施例 1 と同様の結果の製品が得られた。

#### 実施例 4

表 2 に示す 11 種類の処方について実施例 1 と同様の操作を行なった。製品の外观、品質ともに実施例 1 と同様であつた。

#### 参考例 1

実施例 1 における表 1 の処方の中で低分子量ゼラチンをカルボキシメチルセルロースナトリウムに代えて同様の操作を行なった。凍結乾燥ケーキの外观、溶解性ともに良好であるが再分散したエマルションの油滴は分散性が不良で凝集が激しかつた。

#### 参考例 2

実施例 1 の低分子量ゼラチンをアラビアゴムに代えて同様の操作を行なった。凍結乾燥ケーキの外观、溶解性ともに良好であるがエマルション油滴は粒径約 10 ~ 20 μm の大きなものが混在した。

#### 参考例 3

実施例 1 の低分子量ゼラチンをゼラチン（分子量約 40000）に代えて同様の操作を行なった。凍結乾燥ケーキの外观は良好であり、また再分散エマルションの粒子径も 2 ~ 3 μm 以下であるが、溶解性が不良であつた。